

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-200991

(43)Date of publication of application : 05.09.1986

(51)Int.Cl.

C07D491/107  
A61K 31/415  
A61K 31/425  
C07D495/10  
C07D513/10  
// (C07D495/10  
C07D235:00  
C07D335:00 )  
(C07D513/10  
C07D277:00  
C07D311:00 )  
(C07D513/10  
C07D277:00  
C07D335:00 )

(21)Application number : 60-041234

(71)Applicant : SANWA KAGAKU KENKYUSHO:KK

(22)Date of filing : 04.03.1985

(72)Inventor : KURONO MASATSUNE

YAMAGUCHI TAKUJI

USUI TOSHINAO

FUKUSHIMA MASAHIRO

MIZUNO KUNIHARU

MATSUBARA AKIRA

(54) NOVEL SPIRO-3-HETEROAZOLIDINE COMPOUND, PRODUCTION THEREOF,  
PREVENTIVE AND REMEDY FOR DIABETIC COMPLICATION COMPRISING SAME AS  
ACTIVE INGREDIENT

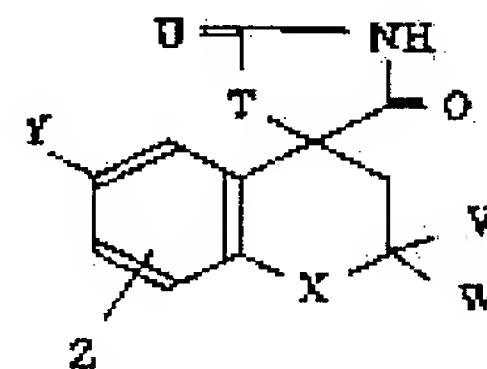
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound shown by the formula I {T is H, or H-substituted N; U is O, S, or imino; one of V and W is H, halogenomethyl, 1H-tetrazol-5-yl, -COOR [R is H, alkyl, - (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> (n is 1-13), or substituted phenyl], group shown by the formula II (R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are as shown for r, or R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are bonded to N and O to form heterocyclic ring), -CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub> (R<sub>3</sub> is H, alkyl), etc., the other is H, or alkyl; X is O, or S; Y and Z are H, halogen, alkyl, alkoxy, etc.}, and its salt.

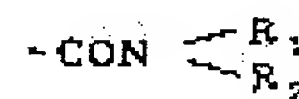
EXAMPLE: 6-Fluoro-2,3-dihydro-2'-thiooxo-spiro [4H-1-benzopyran- 4,4'-imidazolidine]-5'-one.

USE: A preventive and remedy for diabetic complication.

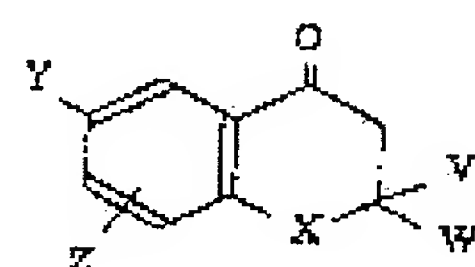
PREPARATION: A compound shown by the formula III is



I



II



III

reacted with a metal cyanide and ammonium carbonate and, if necessary, the reaction product is converted into a salt.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-200991

⑮ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)9月5日

C 07 D 491/107  
A 61 K 31/415  
31/425ADP  
AAP

7169-4C

※審査請求 未請求 発明の数 6 (全18頁)

⑭ 発明の名称 新規なスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物、その製法及びそれを有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤

⑰ 特 願 昭60-41234

⑱ 出 願 昭60(1985)3月4日

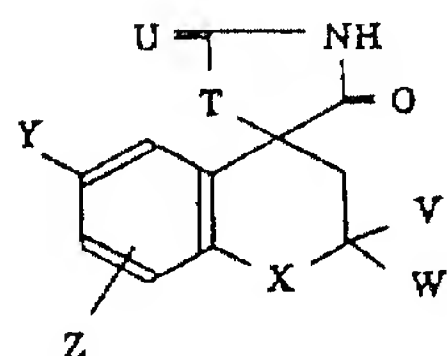
⑲ 発 明 者 黒 野 昌 庸 名古屋市南区駈上1-7-17  
 ⑲ 発 明 者 山 口 卓 治 桑名市大字東方174ノ1  
 ⑲ 発 明 者 臼 井 敏 直 岐阜市南勢5丁目45  
 ⑲ 発 明 者 福 嶋 将 人 小牧市大字北外山2000-33  
 ⑲ 発 明 者 水 野 邦 治 愛知県丹羽郡大口町大字小口字馬場53番地  
 ⑲ 発 明 者 松 原 旭 尾張旭市北山町北山126番地  
 ⑳ 出 願 人 株式会社 三和化学研 名古屋市東区東外堀町35番地  
 究 所  
 ㉑ 代 理 人 弁理士 佐々木 功  
 最終頁に続く

## 明 細 書

1. 発明の名称 新規なスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物、その製法及びそれを有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 式



(1)

{ 式中 T は硫黄原子又は水素置換窒素原子を意味し、U は酸素原子、硫黄原子又はイミノ基を意味し、V 及び W の一方は水素、ハロゲン、アルキル基、1H-テトラゾール-5-イル基、-COOR 基 [ R は水素、アルキル基、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> 基 ( n は 1 ~ 11 の整数 ) 又は置換フェニル基を意味する ]、-CON < <sup>R<sub>1</sub></sup>/<sub>R<sub>2</sub></sub> 基 [ R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は同一又は異なり、そ

れぞれ水素、アルキル基、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> 基 ( n は 1 ~ 11 の整数 ) 又は置換フェニル基を意味し、又は R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は一緒にて且つ窒素又は酸素原子と共に複素環を形成していることができる ]、-CH<sub>2</sub>OR<sub>3</sub> 基 ( R<sub>3</sub> は水素又はアルキル基である ) 又は -CH<sub>2</sub>N < <sup>R<sub>4</sub></sup>/<sub>R<sub>5</sub></sub> 基 ( R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は同一又は異なり、それぞれ水素又はアルキル基である ) を意味し、V 及び W の他方は水素又はアルキル基を意味し、X は酸素又は硫黄原子を意味し、Y 及び Z は同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味しており、但し T が水素置換窒素原子であり且つ U が酸素原子である場合に、V 及び W の一方が水素を意味し且つ他方が水素又はアルキル基を意味することはない }

にて示される新規なスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物及びその塩。

(2) T が水素置換窒素原子であることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の化合物及びその塩。

(3) Xが酸素原子、Yが弗素原子、Zが水素であることを特徴とする、特許請求の範囲第1又は2項に記載の化合物及びその塩。

(4) Tが硫黄原子であることを特徴とする、特許請求の範囲第1項に記載の化合物及びその塩。

(5) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-5'-オンである、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(6) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸である、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(7) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸のメチルエステルである、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(8) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,

キサミドである、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(13) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N-プロピル-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(14) 6-フルオロ-N-ブチル-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(15) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N-(4-メトキシフェニル)-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(16) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N-(3,6,9,12-テトラオキサトリデシル)-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-

4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸の3,6,9,12-テトラオキサトリデシルエステルである、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(9) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(10) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N-メチル-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(11) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N,N-ジメチル-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

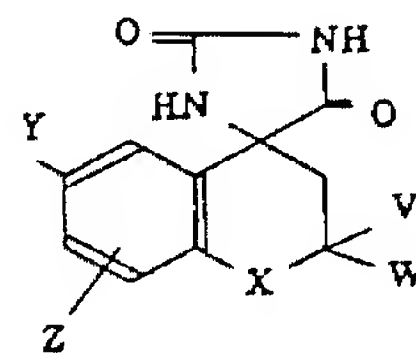
(12) 6-フルオロ-N-エチル-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボ

イミダゾリジン]-2-カルボキサミドである、特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(17) 6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオンである特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

(18) 2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオンである特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

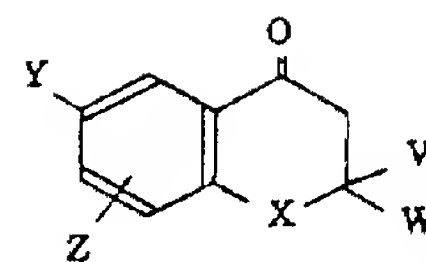
(19) 式



(式中V及びWの一方は水素、1H-テトラゾール-5-イル基、-COOR基[Rは水素、アルキル基、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>基(nは1~113の整数)又は

置換フェニル基を意味する]、 $-\text{CON} \begin{smallmatrix} R_1 \\ R_2 \end{smallmatrix}$  基 [  $R_1$  及び  $R_2$  は同一又は異なり、それぞれ水素、アルキル基、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$  基 (  $n$  は 1 ~ 113 の整数 ) 又は置換フェニル基を意味し、又は  $R_1$  及び  $R_2$  は一緒にて且つ窒素又は酸素原子と共に複素環を形成していることができる]、 $-\text{CH}_2\text{OR}_3$  基 (  $R_3$  は水素又はアルキル基である ) 又は  $-\text{CH}_2\text{N} \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$  基 (  $R_4$  及び  $R_5$  は同一又は異なり、それぞれ水素又はアルキル基である ) を意味し、 $V$  及び  $W$  の他方は水素又はアルキル基を意味し、 $X$  は酸素又は硫黄原子を意味し、 $Y$  及び  $Z$  は同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味しており、但し  $V$  及び  $W$  の一方が水素であり且つ他方が水素又はアルキル基を意味することはない ]

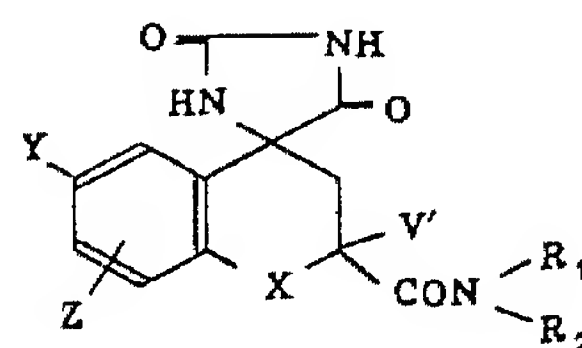
にて示される新規なスピロ - 3 - ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の製法において、式



(式中  $V$ 、 $W$ 、 $X$ 、 $Y$  及び  $Z$  は前記の意味を有する)

にて示される化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとを反応させ、次いで得られる反応生成物を必要に応じて塩に変ずることを特徴とする、スピロ - 3 - ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の製法。

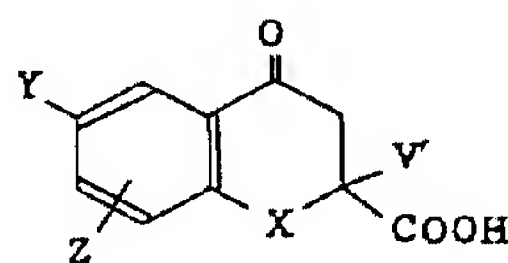
(20) 式



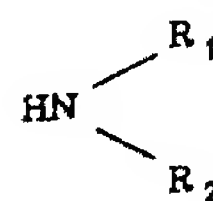
[ 式中  $V'$  は水素又はアルキル基を意味し、 $R_1$  及び  $R_2$  は同一又は異なり、それぞれ水素、アルキル基、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_3$  基 (  $n$  は 1 ~ 113 の整数 ) 又は

置換フェニル基を意味し、又は  $R_1$  及び  $R_2$  は一緒にて且つ窒素又は酸素原子と共に複素環を形成していることができ、 $X$  は酸素又は硫黄原子を意味し、 $Y$  及び  $Z$  は同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味する ]

にて示される新規なスピロ - 3 - ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の製法において、式



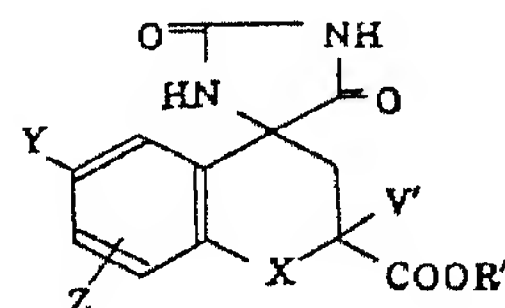
( 式中  $V'$ 、 $X$ 、 $Y$  及び  $Z$  は前記の意味を有する )  
にて示される化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとを反応させ、得られる式



( 式中  $R_1$  及び  $R_2$  は前記の意味を有する )

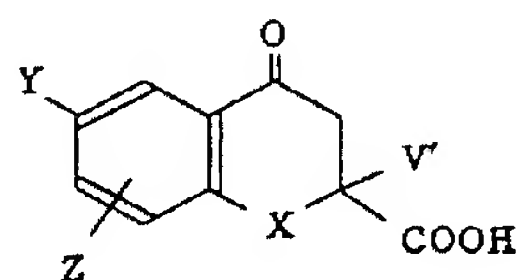
にて示される化合物とを縮合剤の存在下に反応させ、次いで必要に応じて反応生成物を塩に変ずることを特徴とする、スピロ - 3 - ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の製法。

(21) 式

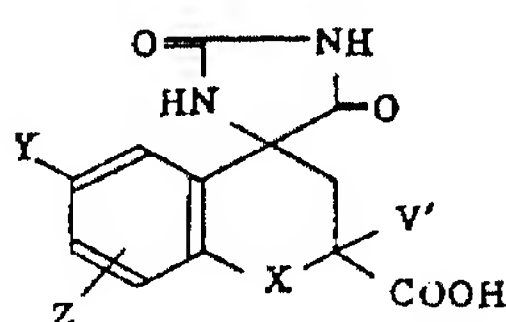




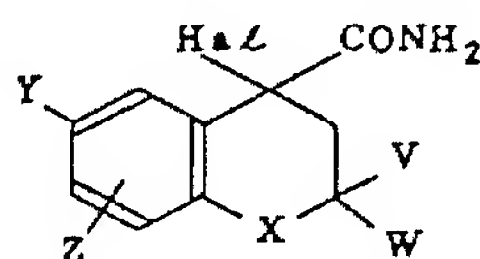
[式中 V は水素又はアルキル基を意味し、R' はアルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$  基 (n は 1 ~ 113 の整数) 又は置換フェニル基を意味し、X は酸素又は硫黄原子を意味し、Y 及び Z は同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味する]にて示される新規なスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の製法において、式



(式中 V、X、Y 及び Z は前記の意味を有する)にて示される化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとを反応させ、得られる式



ル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$  基 (n は 1 ~ 113 の整数) 又は置換フェニル基を意味し、又は R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は一緒にて且つ窒素又は酸素原子と共に複素環を形成していることができる]又は  $-CH_2OR_3$  基 (R<sub>3</sub> は水素又はアルキル基である) を意味し、V 及び W の他方は水素又はアルキル基を意味し、X は酸素又は硫黄原子を意味し、Y 及び Z は同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味する]にて示される新規なスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の製法において、式



(式中 V、W、X、Y 及び Z は前記の意味を有し、Hal はハロゲン原子を意味する)にて示される化合物とチオシアン酸カリウムとを反応させ、次いで必要に応じて反応生成物を塩に変ずることを特徴とする、スピロ-3-ヘテロアゾ

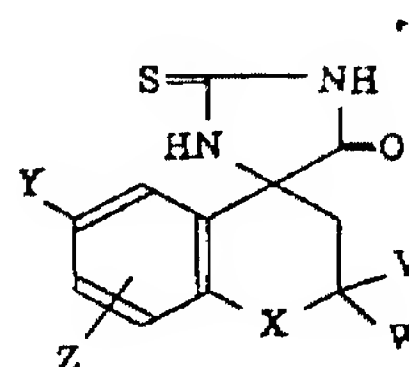
(式中 V、X、Y 及び Z は前記の意味を有する)にて示される化合物と、式



(式中 R' は前記の意味を有する)

にて示される化合物とを縮合剤の存在下に反応させ、次いで必要に応じて反応生成物を塩に変ずることを特徴とする、スピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物及びその塩の製法。

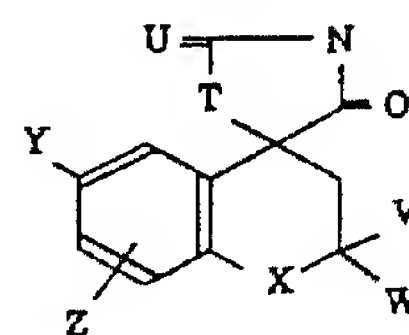
(22) 式



[式中 V 及び W の一方は水素、1H-テトラゾール-5-イル基、 $-COOR$  基 (R は水素、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$  基 (n は 1 ~ 113 の整数) 又は置換フェニル基を意味する)、 $-CON<\begin{smallmatrix} R_1 \\ R_2 \end{smallmatrix}$  基 (R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は同一又は異なり、それぞれ水素、アルキ

リジン化合物及びその塩の製法。

(23) 式



(I)

[式中 T は硫黄原子又は水素置換窒素原子を意味し、U は酸素原子、硫黄原子又はイミノ基を意味し、V 及び W の一方は水素、ハロゲンメチル基、1H-テトラゾール-5-イル基、 $-COOR$  基 (R は水素、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$  基 (n は 1 ~ 113 の整数) 又は置換フェニル基を意味する)、 $-CON<\begin{smallmatrix} R_1 \\ R_2 \end{smallmatrix}$  基 (R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は同一又は異なり、それぞれ水素、アルキル基、 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$  基 (n は 1 ~ 113 の整数) 又は置換フェニル基を意味し、又は R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は一緒にて且つ窒素又は酸素原子と共に複素環を形成していることができる)、 $-CH_2OR_3$  基 (R<sub>3</sub> は水素又はアルキル基である) 又は  $-CH_2N<\begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$  基 (R<sub>4</sub> 及び R<sub>5</sub> は同一又は異なり、

それぞれ水素又はアルキル基である)を意味し、V及びWの他方は水素又はアルキル基を意味し、Xは酸素又は硫黄原子を意味し、Y及びZは同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味しており、但しTが水素置換窒素原子であり且つUが酸素原子である場合に、V及びWの一方が水素を意味し且つ他方が水素又はアルキル基を意味することはない)にて示される新規なスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物又はその塩を有効成分とする、糖尿病合併症の予防及び治療剤。

(24) 合併症が糖尿病性白内障であることを特徴とする、特許請求の範囲第23項に記載の予防及び治療剤。

(25) 合併症が糖尿病性神経障害であることを特徴とする、特許請求の範囲第23項に記載の予防及び治療剤。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は新規なスピロ-3-ヘテロアゾリジン

元酵素はヒト及び他の動物においてアルドース例えばグルコースやガラクトースを対応するポリオール例えばソルビトールやガラクトールに還元する酵素であって、この酵素の作用により生成したソルビトールやガラクトールが糖尿病患者やガラクトース血症患者の水晶体、末梢神経、腎臓等に蓄積される場合に上述の合併症が発現することが知られているからである["Jap. J. Ophthalmol." 第20巻、第399頁(1976年); "Int. Congr. Ser. Excerpta Med." 第403及び594頁(1977年); 及び "Metabolism" 第28巻第456頁(1979年)]。

#### (発明が解決しようとする問題点)

本発明は新規なアルドース還元酵素阻害物質を提供し、これによってソルビトールやガラクトールの体内での蓄積を阻止し、延いては上記糖尿病合併症の予防や治療を可能ならしめようとするものである。

#### (問題を解決する手段及び作用)

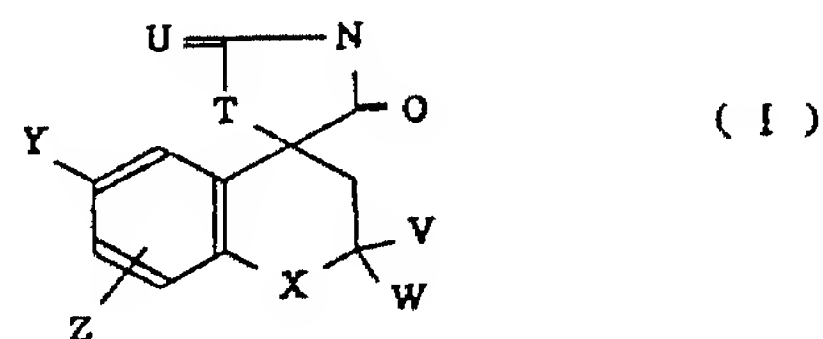
本発明によれば、上記の問題点は、式

化合物、その製法及び該化合物を有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤に係る。

#### (従来の技術)

従来から、有効な経口用の抗糖尿病薬に関して種々の研究がなされて来ており、その結果スルホニルウレア剤、メソ酢酸塩剤、グアニジン誘導体製剤等が発見され糖尿病治療薬として市場に出されるに至っている。しかしながら、これらは過血糖に対する対症療法剤に過ぎない。殊に、糖尿病に関しては特殊な慢性的な合併症例えば糖尿病性白内障、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等が発生する場合があるが、これら合併症に対する治療剤は殆んどなく、従って有効な治療法は確立されていないと云っても過言ではないのが実情である。

このために、糖尿病に伴う上述の難治性疾患に有効な薬剤を開発するべく種々の研究が従来から鋭意なされて来たが未だ成功例は殆んどない。これら研究の一環としてはアルドース還元酵素阻害物質に関する探索がある。即ち、アルドース還



{式中Tは硫黄原子又は水素置換窒素原子を意味し、Uは酸素原子、硫黄原子又はイミノ基を意味し、V及びWの一方は水素、<sup>1,4-グルコース、1,4-ガラクトース、1,4-マンノース、1,4-キシロース、1,4-リキトース、1,4-ソルビトール、1,4-グルキトール、1,4-ガラクトール、1,4-マンノール、1,4-キシロール、1,4-リキトール</sup>-COOR基(Rは水素、アルキル基、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>基(nは1~113の整数)又は置換フェニル基を意味する)、-CON<<sup>R<sub>1</sub></sup><sub>R<sub>2</sub></sub>基(R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一又は異なり、それぞれ水素、アルキル基、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>基(nは1~113の整数)又は置換フェニル基を意味し、又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒にて且つ窒素又は酸素原子と共に複素環を形していることができる)、-CH<sub>2</sub>OR<sub>3</sub>基(R<sub>3</sub>は水素又はアルキル基である)又は-CH<sub>2</sub>N<<sup>R<sub>4</sub></sup><sub>R<sub>5</sub></sub>基(R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は同一又は異なり、それぞれ水素又はアルキル基である)を意味し、V及びWの他方は水素又はアルキル基を意味し、Xは酸素又は硫黄原子

を意味し、Y及びZは同一又は異なり、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル基、アルコキシ基又はアルキルメルカプト基を意味しており、但しTが水素置換窒素原子であり且つUが酸素原子である場合に、V及びWの一方が水素を意味し且つ他方が水素又はアルキル基を意味することはない}

にて示される新規なスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物及びその塩により解決される。

即ち、上記式Iにて示される化合物は有効なアルドース還元酵素阻害作用を有しており且つその毒性も極めて低いことが確認されたのである。

式Iの化合物において、アルキル基とは直鎖状、枝鎖状又は環状アルキル基を意味し、直鎖状アルキル基としては炭素数1~6のアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルを挙げることができ、枝鎖状アルキル基としてはイソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等を挙げることができ、環状アルキル基としては炭素数3以上

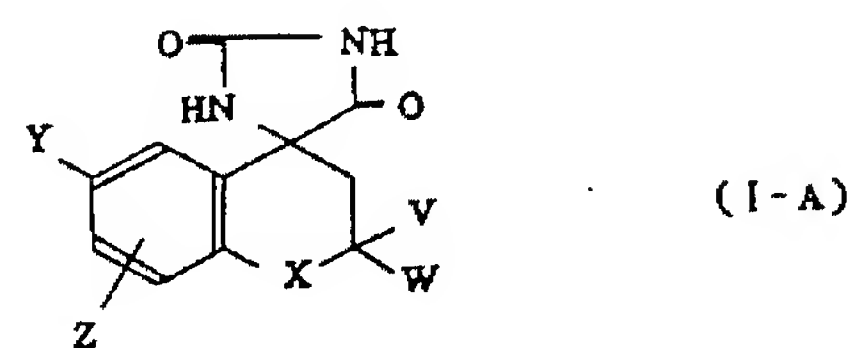
ことができ、又枝鎖状アルキル基を有するもの、例えばイソプロポキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等及びイソプロピルメルカプト、イソブチルメルカプト、sec-ブチルメルカプト、tert-ブチルメルカプト等を挙げることができる。ハロゲン原子としては弗素、塩素、臭素及びイッ素があるが、殊に弗素が好ましい。

本発明による化合物の塩とは、医薬として許容し得る塩を意味し、具体的にはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等の陽イオンとの塩を意味している。

尚、本発明による化合物はその構造上2個の不斉炭素原子を有しており、従って2種の立体異性体及びそれらの光学異性体が存在し得るが、本発明による化合物にはこれらが何れも包含されることが留意され度い。

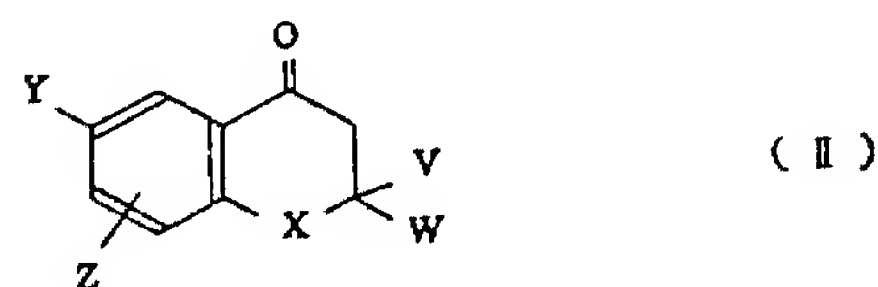
本発明方法によれば、式Iにて示される化合物の中で置換基T=NH、U=Oの化合物、即ち一般式

のもの、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等を挙げることができる。ポリエチレングリコール誘導体のポリエチレングリコールメチルエーテル部分は各種の平均重合度のものがあるがその代表的なものとしてはn=4、7、12、16、42及び113のものを挙げることができる。置換フェニル基の置換基としては、o、m又はp位の塩素、臭素原子、メチル、メトキシ及びヒドロキシを挙げることができる。N<sup>R<sub>1</sub></sup>R<sub>2</sub>において置換基R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が一緒にて且つ窒素又は酸素原子と共に複素環を形成する場合の例としてはピロリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン等を挙げることができる。アルコキシ基及びアルキルメルカプト基としては直鎖状アルキル基を有するもの、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等及びメチルメルカプト、エチルメルカプト、n-プロピルメルカプト、n-ブチルメルカプト、n-ペンチルメルカプト、n-ヘキシルメルカプト等を挙げ



(式中V、W、X、Y及びZは前記の意味を有する)

にて示される化合物は、式



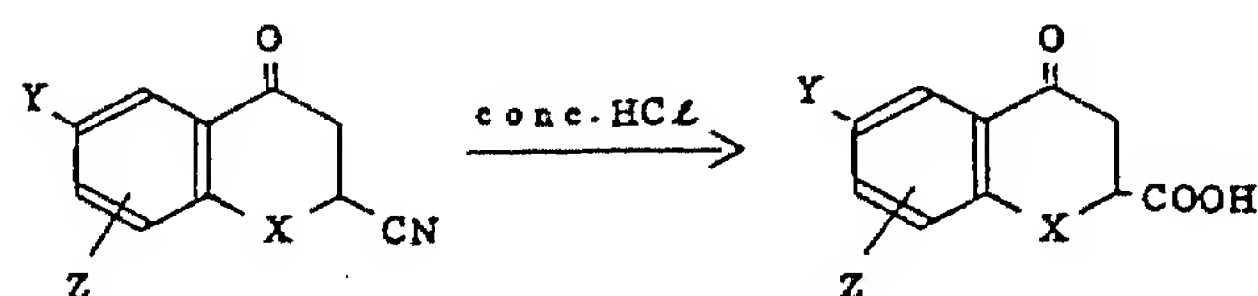
(式中V、W、X、Y及びZは前記の意味を有する)

にて示される化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとを反応させることにより製造することができる。この場合に金属シアン化物としてはシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を挙げることができる。反応は溶媒の存在において、



50～150℃、約4時間～2日間行われる。好ましい溶媒としては水、低級アルコール(メタノール、エタノール、プロパノール等)、低級アルカノアミド(アセチルアミド等)、環状エーテル(ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、低級アルキレングリコール(エチレングリコール、トリメチレングリコール等)、N,N-ジアルキルアミド(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジエチルホルムアミド等)等を挙げることができる。式Ⅱの化合物と、金属シアン化物と、炭酸アンモニウムとの混合比(モル比)としては1.0:1.2:2.5乃至1:3:8が適当である。尚、反応完結後に水溶液(溶媒が水以外の場合には反応混合物を水で希釈したもの)を酸性化すれば、目的化合物が沈澱するので、その単離を容易に行なうことができる。

本合成方法の出発物質として用いられる上記式Ⅱの化合物の中で市販品を入手できない場合には任意の方法で、これを合成することができる。例えば式ⅡにおいてY=H、W=COOHの化合物、

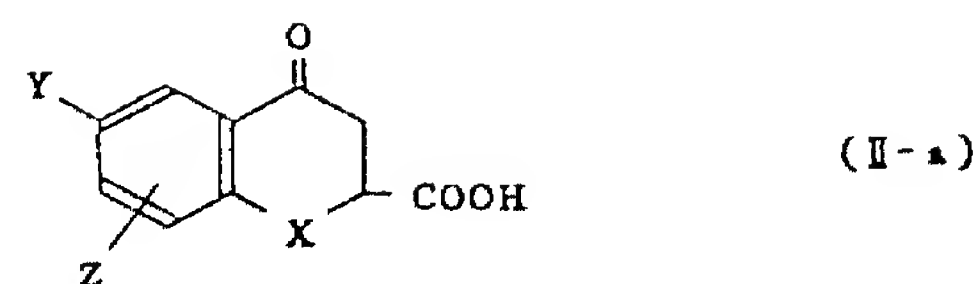


(式中X、Y及びZは前記の意味を有する)

一方、式ⅡにおいてY=CH<sub>3</sub>、W=COOHの化合物(Ⅱ-b)は“Synthesis”第886頁(1978年)に記載の方法に従って合成することができ、又エステル若しくはアミド誘導体は化合物Ⅱ-a又はⅡ-bをアルコール類又はアミン類と反応させることにより合成することができる。

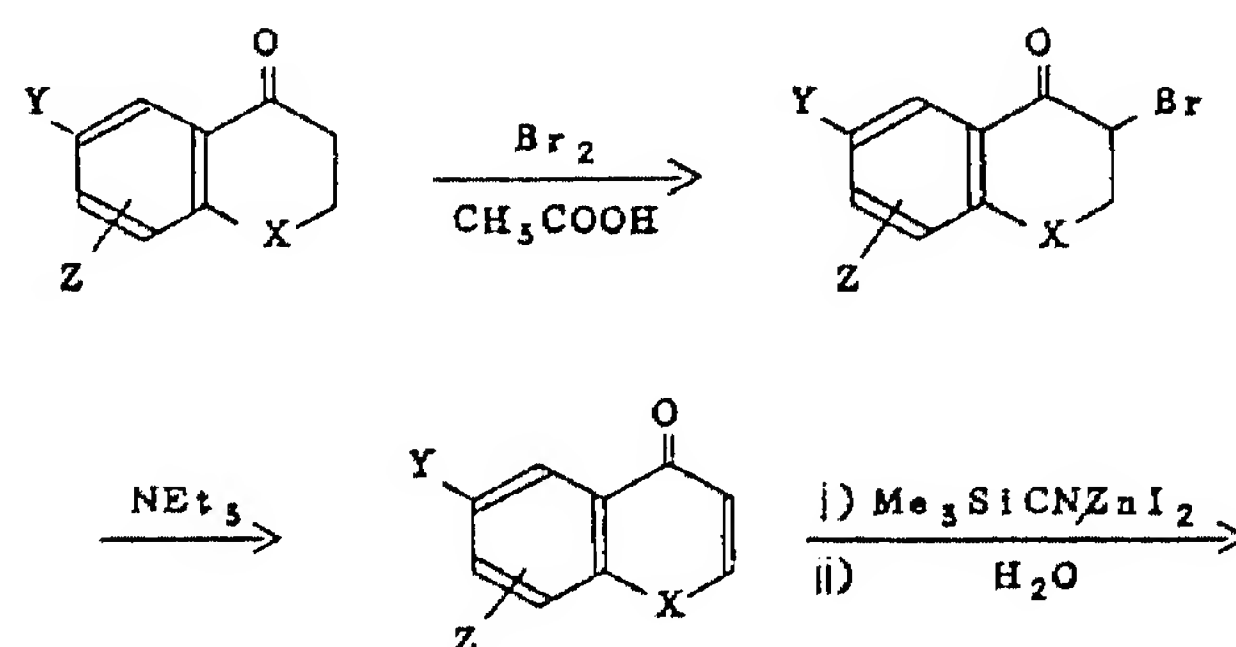
式Ⅰ-Aにて示される化合物の合成において、エステル誘導体やカルボキサミド誘導体の場合に、対応する式Ⅱの化合物を直接的にヒダントイン化すると収率が低いことがある。従って、この場合には、式Ⅱ又はⅡ-aにて示される化合物をヒダントイン化して2-カルボン酸体を先ず合成し、このカルボン酸体から更に誘導してゆくのが有利である。即ち、メタノール、エタノール、プロパ

即ち式

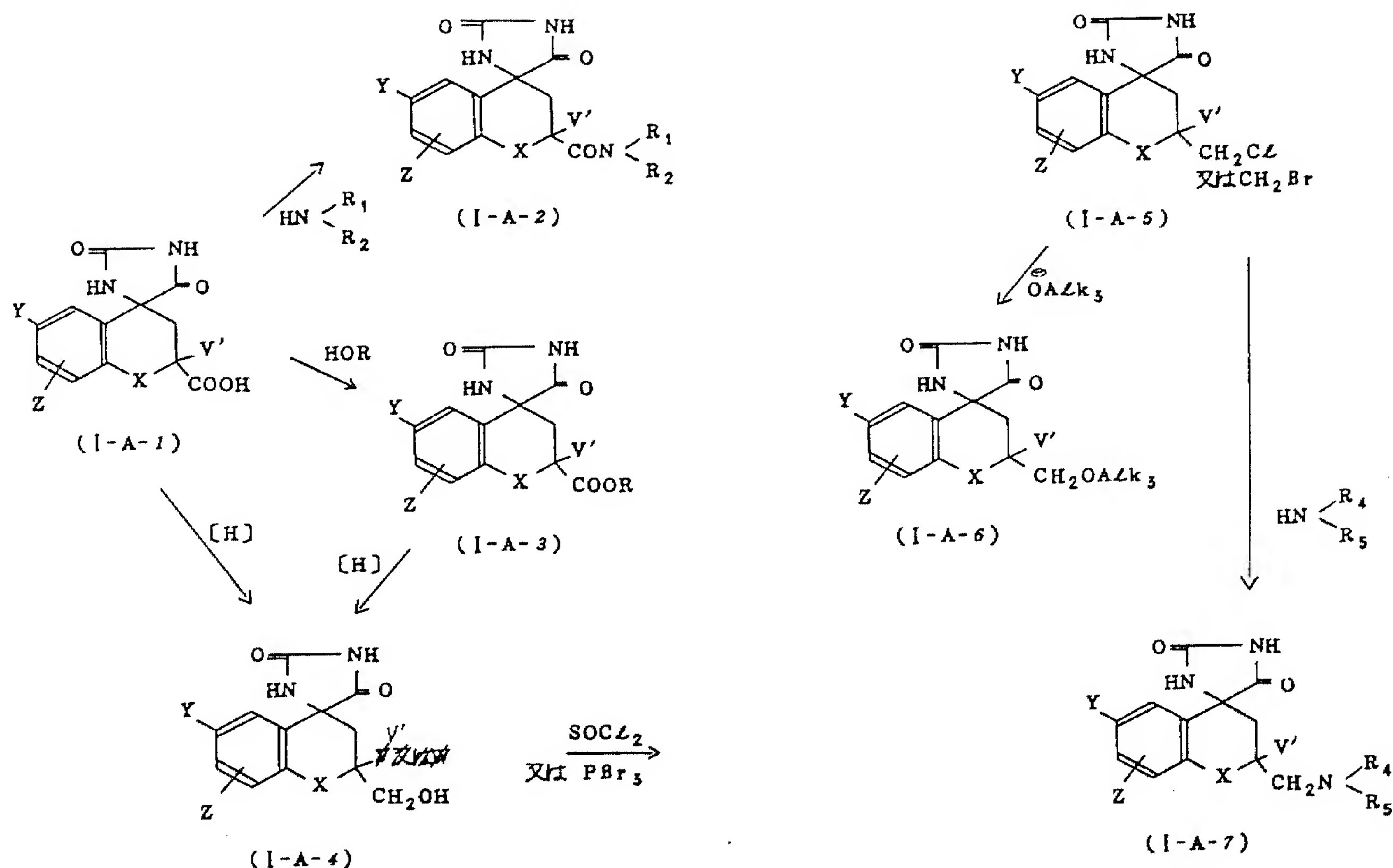


(式中X、Y及びZは前記の意味を有する)

にて示される化合物はクロマノン類[“Ann. Chim.” (Rome)、57(10)、第1045～72頁(1967年)及び58(10)、第1155～62頁、1968年参照]から出発して下記ルートで合成することができる。

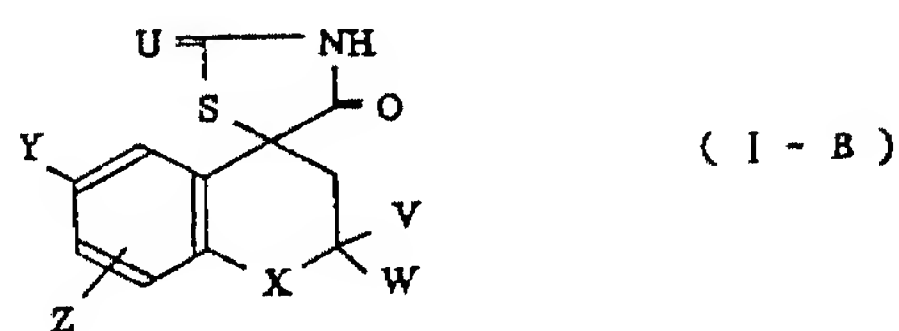


ノール等のアルコール中でカルボン酸体に硫酸、塩酸等の鉱酸を作用させるか、ベンゼン、トルエン等の無極性溶媒中で芳香族スルホン酸を用いてカルボン酸体とアルコール化合物とを縮合させるか、又はカルボン酸体とアルコール化合物とをジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤により縮合させてエステル誘導体となし、又カルボン酸体とアミンとをピリジン、ジオキサン等の不活性溶媒中でテトラクロルシラン、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤により縮合させてカルボキサミド誘導体となすのである。尚、ヒドロキシメチル誘導体、ハロゲノメチル誘導体、アルコキシメチル誘導体、アミノメチル誘導体をカルボン酸体から出発して合成することもでき、これらを反応式で示せば下記の通りである。



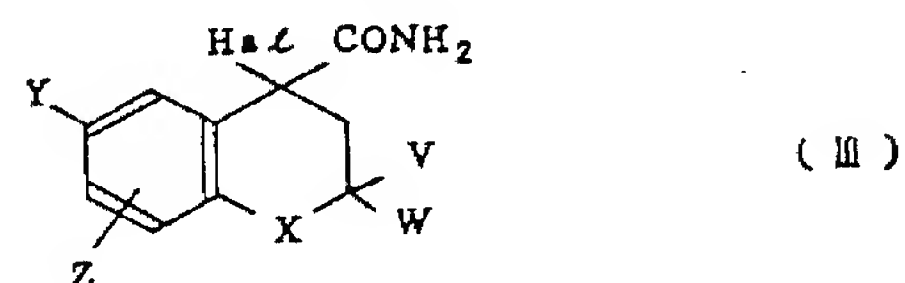
(式中  $R_1, R_2, R_4, R_5, X, Y$  及び  $Z$  は前記の意味を有し、 $\text{Alk}$  はアルキル基を示す)

本発明方法によれば、式 I にて示される化合物の中で置換基  $T$  が硫黄原子を意味する化合物、即ち式



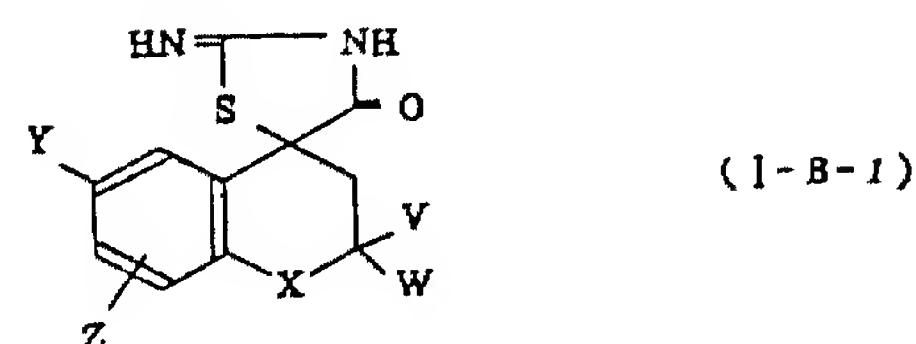
(式中  $U, V, W, X, Y$  及び  $Z$  は前記の意味を有する)

にて示される化合物は、式



(式中  $V, W, X, Y$  及び  $Z$  は前記の意味を有し、 $\text{Hal}$  はハロゲン原子を意味する) から出発して合成することができる。

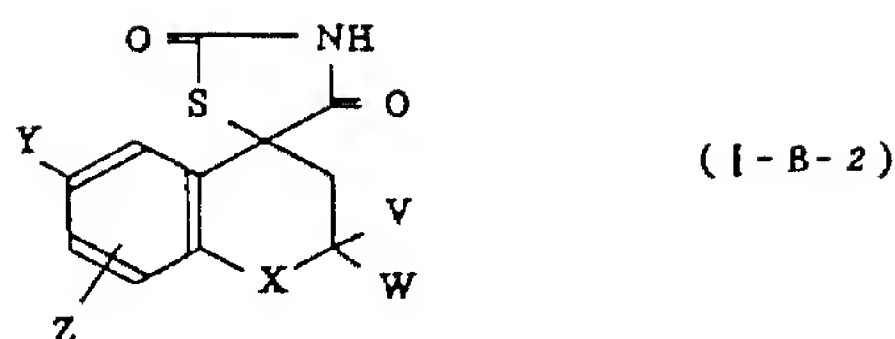
即ち、置換基  $U$  がイミノ基である式 I-B の化合物、



(式中  $V, W, X, Y$  及び  $Z$  は前記の意味を有する)

は式 III の化合物とチオ尿素とを塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。この場合に塩基としては酢酸ナトリウム等を用いることができ、溶媒としては酢酸、環状エーテル(テトラヒドロフラン、ジオキサン等)や  $N,N$ -ジアルキルアミド等を用いることができる。反応温度は約  $60 \sim 150^\circ\text{C}$  であるが、溶媒として酢酸を用いその還流条件下で反応を行なうのが有利である。

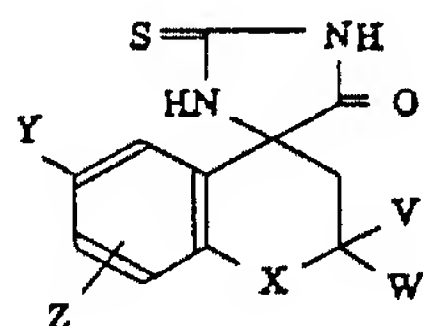
置換基  $U$  が酸素原子である式 I-B の化合物、



(式中V、W、X、Y及びZは前記の意味を有する)

は上記式I-B-1の化合物を加水分解することにより製造することができる。この加水分解反応は酸性条件下で、即ち鉱酸存在下でアルコール(メタノール、エタノール等)中で還流することにより行なうのが有利である。

置換基Tが水素置換窒素原子であり且つUが硫黄原子である化合物、即ち式



(式中V、W、X、Y及びZは前記の意味を有する)

上であり、毒性が極めて低く且つアルドース還元酵素阻害活性が高い。殊に、6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミド及び6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N,N-ジメチル-2',5'-ジオキソ-スピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミドは坐骨神経におけるポリオール蓄積抑制作用において優れており、神経系に強く作用するものと考えられ、このことは糖尿病合併症中でも難病とされている末梢神経炎(ニューロパチー)の治療に有効と推定される。

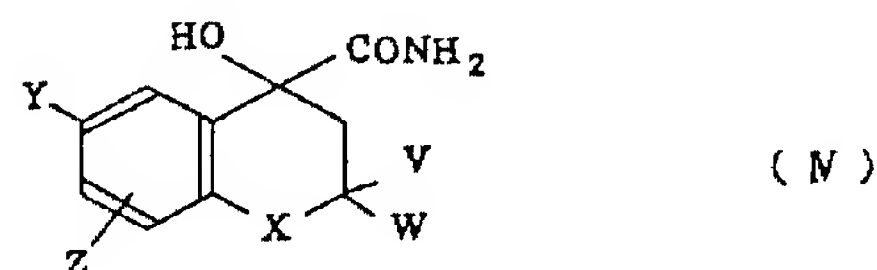
尚、本発明による化合物は既述のように毒性が極めて低いが、このことは連続投与を可能にするので、糖尿病に起因する慢性的合併症の治療目的に関して極めて重要なファクタとなる。

(製造例等)

次に、本発明による化合物の製造例、製剤例及び薬理効果試験例に関連して本発明を具体的に説明する。

にて示される化合物は式IIIの化合物にチオシアン酸カリウムを作用させることにより合成することができる。この合成反応はアセトン、酢酸、環状エーテル、N,N-ジアルキルアミドを用い60~150℃で実施することができるが、酢酸を溶媒としその還流条件下で行なうのが有利である。

尚、上記合成方法において出発物質として用いられる式IIIの化合物は、式



(式中V、W、X、Y及びZは前記の意味を有する)

にて示される化合物を自公知の方法で、例えば塩化チオニル、三臭化磷等でハロゲン化することにより製造することができる。

(発明の効果)

本発明によるスピロ-3-ヘテロアゾリジン化合物は経口投与に際してのLD<sub>50</sub>が6000mg/kg以

#### 参考例1

##### a) 3-プロモ-6-フルオロクロマノンの製造

6-フルオロクロマノン 9.6g (0.6モル) を酢酸 500 ml に溶解させた溶液に臭素 96.0g (0.6モル) を反応温度(25℃)に保ちながら注加し、次いで25℃で2時間攪拌した後反応溶液を1.2ℓの冷水にそそいだ。生成する結晶をろ取し、水洗し、乾燥すれば所望の化合物 14.0g (収率 95.2%) が得られる。

融点 56~57℃

IRスペクトル( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1690、1620

NMRスペクトル( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

4.58 (3H, s)

6.85-7.68 (3H, m)

Massスペクトル(EI/DI)  $m/z$ :

244 ( $M^+$ )、165、148

##### b) 6-フルオロ-4H-1-ベンゾピラン-4-オンの製造

上記a)項に記載の方法で得た3-プロモ-6-フルオロクロマノン 14.0g (0.57モル) をト

リエチルアミン 1.5 g に添加し、この溶液を 1.5 時間還流し、冷後に不溶物を回収し、母液を留去して得た残渣と合併する。これに塩化メチレン及び 2 N - 塩酸各 1.2 g を添加して塩化メチレン抽出した。塩化メチレン層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルから再結晶させれば所望の化合物 7.2.2 g (収率 77.2%) が得られる。

融点 165 ~ 168 °C

IR スペクトル ( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1660, 1640, 1620

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

6.33 (1H, d,  $J=6$  Hz)

7.17-7.97 (3H, m)

7.82 (1H, d,  $J=6$  Hz)

Mass スペクトル (EI/DI)  $m/z$  :

164 ( $M^+$ ), 136

c) 6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボニトリルの製造

上記 b) 項に記載の方法で得た 6-フルオロ-4H

上記 c) 項に記載の方法で得た 6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボニトリル 7.8.3 g (0.41 モル) を濃塩酸 760 ml に添加し、この溶液を 50 分間還流する。冷後に、この反応溶液に水 700 ml 及び酢酸エチル 1 g を添加して酢酸エチル抽出した。採取した有機層から溶媒を留去して得た残渣に炭酸水素ナトリウム飽和水溶液を添加して 30 分間攪拌し、不溶物を酢酸エチルで抽出した。水層を採取し 6 N 塩酸で酸性となし、再び酢酸エチルを添加して抽出した。有機層を採取し、水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去すれば所望の化合物 7.6.9 g (収率 89.3%) が得られる。

融点 163 ~ 164 °C

IR スペクトル ( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1660

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

3.07 (2H, d,  $J=6$  Hz)

5.10 (1H, t,  $J=6$  Hz)

7.11-7.60 (3H, m)

11.33 (1H, 幅広)

- 1 - ベンゾピラン - 4 - オン 7.2.2 g (0.44 モル) と炭化亜鉛 1.39 g (4.4 ミリモル) とを乾燥エーテル 610 ml 中に添加し、攪拌下にシアニ化トリメチルシリル 101 g (1.0 モル) を添加し、この溶液を 24 時間還流する。冷後にこの溶液をメタノール 500 ml 中に注加し、1 時間に亘り室温で攪拌した後に溶媒を留去し、得たる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ (展開溶媒は塩化メチレン) により精製すれば所望の化合物 7.9.7 g (収率 94.9%) が得られる。

融点 87 ~ 89 °C

IR スペクトル ( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1690, 1617

NMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

3.12 (2H, d,  $J=6$  Hz)

5.43 (1H, t,  $J=6$  Hz)

6.83-7.73 (3H, m)

Mass スペクトル (EI/DI)  $m/z$  :

191 ( $M^+$ ), 164, 138, 110

d) 6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸の製造

Mass スペクトル (EI/DI)  $m/z$  :

210 ( $M^+$ ), 165, 138

#### 製造例 1

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2,5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸の製造

シアニ化カリウム 37.1 g (0.57 モル) と、炭酸アンモニウム 164 g (1.7 モル) と、参考例に記載の方法で得た 6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸 60.0 g (0.29 モル) とを水 485 ml に溶解させ、この溶液を 65 ~ 70 °C で 24 時間に亘り加熱攪拌した。この反応溶液を 15 分間に亘り煮沸させ、室温に冷却させた後に濃塩酸を加えて酸性となし、析出した結晶を回収し、水から再結晶させれば所望の化合物 69.0 g (収率 86.1%) が得られる。

融点 294 ~ 298 °C (分解)

IR スペクトル ( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

1770, 1750, 1720

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

1.88~2.80 (2H, m)

5.23 (1H, dd)

6.83~7.38 (3H, m)

8.37 (1H, 幅広)

11.07 (1H, 幅広)

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

280(M<sup>+</sup>), 262, 234, 219元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

計算 H 3.24 C 51.43 N 10.00

実測 H 3.28 C 51.15 N 9.98

製造例 2

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-  
スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミ  
ダゾリジン]-2-カルボキサミドの製造

製造例 1 に記載の方法により得たる 6-フルオ  
ロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ  
[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジ  
ン]-2-カルボン酸 2.8g (0.01 モル) をピ  
リジン 30 ml に溶解させ、この溶液を冷却して 10

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

279(M<sup>+</sup>), 262, 235, 219元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

計算 H 3.61 C 51.62 N 15.05

実測 H 3.58 C 51.79 N 14.98

製造例 3

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N-メチル-  
2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピ  
ラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキ  
サミドの製造

モノメチルアミン塩酸塩 1.6g (0.024 モル)  
と、製造例 1 に記載の方法により得たる 6-フル  
オロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ  
[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジ  
ン]-2-カルボン酸 5.6g (0.020 モル) とを  
ピリジン 60 ml 中に溶解させた溶液を 0℃ に冷却  
する。この冷溶液にトリエチルアミン 2.4g (0.024  
モル) を添加して 10 分間攪拌し、次いでテトラ  
クロルシラン 2.3g (0.013 モル) を同温で添加  
し、その後室温で 18 時間攪拌する。得られた反

で以下となす。この冷却溶液にテトラクロルシラ  
ン 1.2g (0.006 モル) を 10℃ 以下で添加し、  
15 分間攪拌した。次いで 10℃ 以下でアンモニ  
アガスを過剰量導入した後、この溶液を室温で  
18 時間に亘り攪拌した。得られた反応溶液をエ  
タノール 100 ml 中に注加し、不溶物を除去し、  
母液を留去して得た残渣に水を添加し、30 分間  
攪拌し、生成する結晶を採取した。この結晶をエ  
タノールから再結晶させれば所望の化合物 2.0g  
(収率 70.6%) が得られる。

融点 286~300℃ (分解)

IR スペクトル (ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>) cm<sup>-1</sup> :

1770, 1720, 1670

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

1.83~2.67 (2H, m)

5.17 (1H, dd)

6.93~7.33 (3H, m)

7.57, 7.80 (2H, 幅広)

8.47 (1H, 幅広)

11.07 (1H, 幅広)

応溶液をエタノール中に注加し、不溶物を除去し、  
母液を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフ (展開溶媒: エタノール) により精製  
した。溶出液から溶媒を留去して得た残渣をメタ  
ノールより再結晶させれば、所望の化合物 4.2g  
(収率 71.2%) が得られる。

融点 297~300℃ (分解)

IR スペクトル (ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup>) cm<sup>-1</sup> :

1775, 1720, 1650

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm :

2.00~2.60 (2H, m)

2.68 (3H, d, J=5.0 Hz)

5.07 (1H, dd)

6.67~7.37 (3H, m)

8.00~8.50 (1H, 幅広)

8.33 (1H, 幅広)

10.07 (1H, 幅広)

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

293(M<sup>+</sup>), 235, 192, 164元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>



計算 H 4.12 C 53.24 N 14.33

実測 H 3.97 C 53.14 N 14.16

## 製造例 4

6-フルオロ-N-エチル-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの製造

製造例3と同様にして、但しモノメチルアミン塩酸塩の代わりにエチルアミン塩酸塩 2.72g (0.04 モル) を用いた処、所望の化合物 4.80g (収率 78.1%) が得られた。

融点 300℃以上

IR スペクトル ( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

1780、1720、1640

NMR スペクトル (トリフルオロ酢酸- $d_1$ )  $\delta$  ppm :1.36 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ )

2.33-3.20 (2H, m)

3.62 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ )

5.62 (1H, dd)

7.00-7.30 (3H, m)

3.07 (3H, s)

5.57 (1H, dd)

6.77-7.20 (3H, m)

8.33 (1H, 幅広s)

10.03 (1H, 幅広s)

Mass スペクトル (EI/DI)  $m/z$  :307 ( $M^+$ )、262、246、235元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4$ 

計算 H 4.59 C 54.72 N 13.68

実測 H 4.53 C 54.73 N 13.53

## 製造例 6

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N-プロピル-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの製造

製造例1に記載の方法で得た6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸 5.6g (0.02 モル) と、n-プロピルアミン 1.4g (0.024 モル) とをピリジン

Mass スペクトル (EI/DI)  $m/z$  :307 ( $M^+$ )、235、192元素分析  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4$ 

計算 H 4.59 C 54.72 N 13.67

実測 H 4.55 C 54.54 N 13.69

## 製造例 5

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N,N-ジメチル-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの製造

製造例3と同様にして、但しモノメチルアミン塩酸塩の代わりにジメチルアミン塩酸塩 1.96g (0.024 モル) を用いた処、所望の化合物 4.6g (収率 75.4%) が得られた。

融点 285~293℃ (分解)

IR スペクトル ( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

1780、1730、1640

NMR スペクトル (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

2.07-2.67 (2H, m)

2.90 (3H, s)

56.0 ml 中に溶解させ、この溶液にテトラクロロシラン 2.3g (0.013 モル) を 20℃ 以下で滴加し、次いで室温で 15 時間攪拌する。得られた反応溶液をエタノール中に注加し、不溶物を除去し、溶液から溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ (展開溶媒: エタノール) により精製した。溶出液より溶媒を留去して得た残渣をメタノールから再結晶させれば所望の化合物 5.0g (収率 77.5%) が得られる。

融点 282~284℃

IR スペクトル ( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

1780、1730、1680

NMR スペクトル (トリフルオロ酢酸- $d_1$ )  $\delta$  ppm :1.07 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ )

1.30-2.0 (2H, m)

2.33-3.33 (2H, m)

3.53 (2H, 幅広t,  $J=7.0\text{Hz}$ )

5.58 (1H, dd)

6.96-7.33 (3H, m)

Mass スペクトル (EI/DI)  $m/z$  :

321( $M^+$ ), 235, 192元素分析  $C_{15}H_{16}FN_3O_4$ 

計算 H 5.02 C 56.07 N 13.08

実測 H 5.06 C 55.77 N 13.12

## 製造例 7

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N-ブチル-  
2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピ  
ラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキ  
サミドの製造

製造例6と同様にして、但しn-プロピルアミ  
ンの代りにn-ブチルアミン1.8g(0.024モル)  
を用いた処、所望の化合物4.4g(収率65.7%)  
が得られた。

融点 286~288℃

IRスペクトル( $\nu_{\max}^{KBr}$ )  $cm^{-1}$ :

1775, 1720, 1630

NMRスペクトル(トリフルオロ酢酸- $d_1$ )  $\delta$  ppm:1.03(3H, 幅広t,  $J=7.0Hz$ )

1.23-2.10(4H, m)

2.33-3.33(2H, m)

リジン]-2-カルボン酸140mg(0.5ミリモ  
ル)と4-メトキシフェニルアミン63mg(0.5  
ミリモル)のジメチルホルムアミド1.0ml溶液を  
5℃に冷却し、これにジシクロヘキシルカルボジ  
イミド103mg(0.5ミリモル)のジメチルホル  
ムアミド1.0ml溶液を添加し、次いで15~20  
℃で15時間攪拌する。生成する結晶を濾去し、  
濾液に2N-塩酸6mlを添加して析出する結晶を  
濾取する。この結晶をシリカゲルカラムクロマト  
グラフ(展開溶媒: 酢酸エチル)で精製すれば、  
所望の化合物78.3mg(収率40.7%)が得られ  
る。

c) 6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-N-(4-  
メトキシフェニル)-4-オキソ-2H-1-  
ベンゾピラン-2-カルボキサミド220mg(0.7  
ミリモル)と、シアン化カリウム97.5mg(1.5  
ミリモル)と、炭酸アンモニウム400mg(4.2  
ミリモル)と、60%含水エタノール2.1mlとを  
封管に詰め、65~70℃で40時間加熱した。  
この反応溶液を冷水中に注加した。この溶液を6N

3.56(2H, 幅広t,  $J=7.0Hz$ )

5.60(1H, dd)

6.76-7.30(3H, m)

Massスペクトル(EI/DI)  $m/z$ :335( $M^+$ ), 235, 192元素分析  $C_{16}H_{18}FN_3O_4$ 

計算 H 5.41 C 57.31 N 12.54

実測 H 5.47 C 57.10 N 12.57

## 製造例 8

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N(4-メト  
キシフェニル)-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H  
-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]  
-2-カルボキサミドの製造

a) 製造例6と同様にして、但しn-プロピル  
アミンの代りに4-メトキシフェニルアミン3.0  
g(0.024モル)を用いた処、所望の化合物5.3  
g(収率68.4%)が得られた。

b) 製造例1に記載の方法により得られた6-  
フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-ス  
ピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾ

-リジン]-2-カルボキサミド140mg(0.5ミリモ  
ル)と4-メトキシフェニルアミン63mg(0.5  
ミリモル)のジメチルホルムアミド1.0ml溶液を  
5℃に冷却し、これにジシクロヘキシルカルボジ  
イミド103mg(0.5ミリモル)のジメチルホル  
ムアミド1.0ml溶液を添加し、次いで15~20  
℃で15時間攪拌する。生成する結晶を濾去し、  
濾液に2N-塩酸6mlを添加して析出する結晶を  
濾取する。この結晶をシリカゲルカラムクロマト  
グラフ(展開溶媒: 酢酸エチル)で精製すれば、  
所望の化合物67.3mg(収率25.0%)が得られる。

本例で得られた化合物の物性は下記の通りであ  
った。

融点 301~304℃(分解)

IRスペクトル( $\nu_{\max}^{KBr}$ )  $cm^{-1}$ :

3300, 1775, 1730, 1640

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.00-2.73(2H, m)

3.73(3H, s)

5.33(1H, dd)

6.80-7.80(7H, m)

8.40(1H, s)

10.13(1H, s)

11.07(1H, 幅広s)

Massスペクトル(EI/DI)  $m/z$ :385( $M^+$ ), 236元素分析  $C_{19}H_{16}FN_3O_5$

計算 H 4.19 C 59.22 N 10.91

実測 H 4.12 C 59.01 N 10.96

## 製造例 9

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-N-(3,6,9,12-テトラオキサトリデシル)-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミドの製造  
製造例6と同様にして、但しn-プロピルアミンの代りに3,6,9,12-テトラオキサトリデシルアミン5.0g(0.024モル)を用いた処、所望の化合物7.2g(収率77.1%)が得られた。

融点 162~164℃

IRスペクトル( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

1770、1720、1640

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

1.90~2.80(2H, m)

3.33(3H, s)

3.30~3.80(16H, m)

5.23(1H, dd)

6.90~7.30(3H, m)

水洗すれば所望の化合物2.7g(収率91.0%)が得られる。

融点 291℃

IRスペクトル( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

1790、1745、1730

NMRスペクトル(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm :

2.00~2.83(2H, m)

3.83(3H, s)

5.40(1H, dd)

6.90~7.50(3H, m)

8.50(1H, s)

11.17(1H, 幅広s)

Massスペクトル(EI/DI) m/z :

294( $M^+$ )、264、234、219、  
192、164、137

元素分析  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_5$ 

計算 H 3.77 C 53.06 N 9.52

実測 H 3.62 C 53.07 N 9.56

## 製造例 11

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキ

8.25(1H, 幅広s)

8.45(1H, 幅広s)

11.01(1H, 幅広s)

Massスペクトル(EI/DI) m/z :

469( $M^+$ )、305元素分析  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_8$ 

計算 H 6.01 C 53.73 N 8.95

実測 H 6.19 C 53.85 N 8.98

## 製造例 10

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸のメチルエステルの製造  
製造例1に記載の方法で得られた6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸2.8g(0.01モル)をメタノール140mlに溶解させ、これに濃硫酸3.0mlを添加した後1.5時間還流した。冷後に反応溶液を氷水200ml中に注加し、析出する結晶を回収し、

ノ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸の3,6,9,12-テトラオキサトリデシルエステルの製造  
製造例1に記載の方法で得た6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボン酸2.8g(0.01モル)と、3,6,9,12-テトラオキサトリデカノール2.1g(0.01モル)と、p-トルエンスルホン酸1.9g(0.01モル)とをトルエン80ml中に溶解させた溶液を共沸により水を除去しながら7時間還流した。反応溶液から溶媒を留去して得た残渣に水及びクロロホルムを添加してクロロホルム抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去すれば淡黄色オイルが得られる。このオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフ(展開溶媒:酢酸エチル)により精製すれば、所望の化合物3.9g(収率82.5%)が得られる。

IRスペクトル( $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ )  $\text{cm}^{-1}$  :

3250、3070、2880、1780、1720

NMR スペクトル (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :

2.47~2.83 (2H, m)  
 3.37 (3H, s)  
 3.57~4.00 (14H, m)  
 4.33~4.60 (2H, m)  
 5.45 (1H, dd)  
 6.83~7.30 (3H, m)

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

470 (M<sup>+</sup>), 306

## 製造例 12

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシ  
 シメチル-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-  
 4,4'-イミダゾリジン]-2',5'-ジオンの製造  
 テトラヒドロフラン100ml中にリチウムアル  
 ミニウムヒドリド2.3g(0.06モル)を添加し  
 て5℃に冷却し、この溶液に、製造例11により  
 得た6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-スピロ[4H-  
 1-ベンゾピラン-4,4'-イミダゾリジン]-  
 2-カルボン酸メチルエステル11.7g(0.04  
 モル)を懸濁させたテトラヒドロフラン100ml

ロ-2,3-ジヒドロ-2-<sup>ヒ</sup>ドロキシシメチル-  
 スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-イミダ  
 ザゾリジン]-2',5'-ジオン2.66g(0.01モル)  
 をN,N-ジメチルホルムアミド20mlに溶解させ、  
 この溶液に塩化チオニル1.19g(0.01モル)  
 を加え、20℃で2時間攪拌し、続いて80~  
 85℃で溶液を4時間加熱攪拌した。反応溶液を  
 氷水100mlに注加し、析出する結晶を戸取した。  
 この結晶に酢酸エチル70ml及び水50mlを加え、  
 酢酸エチル抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウ  
 ムで乾燥後溶媒を留去して淡黄色残渣を得た。こ  
 の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ(展開  
 溶媒:酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)によ  
 り精製すれば所望の化合物2.42g(85.1%)  
 が得られる。

融点 202~203℃

NMR スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :

2.33 (2H, m)  
 4.07 (2H, m)  
 5.07 (1H, m)

溶液を5℃で添加し、次いで15~20℃で20  
 時間攪拌して氷水300ml中に注加した。この溶  
 液を塩酸でpH1.0に調整し、酢酸エチル抽出した。  
 有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した  
 後に溶媒を留去すれば、所望の化合物8.7g(収  
 率82.0%)が得られる。

融点 202~203℃(分解)

IR スペクトル ( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ ) cm<sup>-1</sup> :

3360, 1760, 1720

元素分析 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

計算 H4.16 C54.14 N10.52

実測 H4.34 C53.98 N10.35

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

266 (M<sup>+</sup>), 248, 219, 205,  
 192, 164, 137

## 製造例 13

2-クロロメチル-6-フルオロ-2,3-ジヒ  
 ドロ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-  
 イミダゾリジン]-2',5'-ジオンの製造  
 製造例12に記載の方法で得られた6-フルオ

6.93~7.47 (3H, m)  
 8.53 (1H, 幅広)  
 11.07 (1H, 幅広)

Mass スペクトル (EI/DI) m/z :

284 (M<sup>+</sup>), 248, 219, 205,  
 177, 164, 137

## 参考例 2

4-クロル-6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-  
 2H-1-ベンゾピラン-4-カルボキサミド  
 の製造  
 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-3,4-ジヒド  
 ロ-2H-1-ベンゾピラン-4-カルボキサミ  
 ド60mg(0.28ミリモル)と、塩化チオニル  
 0.1ml(1.4ミリモル)と、エーテル1.0mlとの  
 混合物を28℃で5時間攪拌した後に溶媒及び塩  
 化チオニルを留去した。得られた残渣をシリカゲ  
 ルカラムクロマトグラフ(展開溶媒:エーテル)  
 で精製し、最初に溶出してくる成分を集めた後に  
 溶媒を留去すれば、所望の化合物43mg(収率  
 67.2%)が得られる。

融点 93~95℃

IRスペクトル( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ :

3480、3420、1680

NMRスペクトル( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.10-2.57 (1H, m)

2.73-3.33 (1H, m)

4.39 (2H, m)

6.50-7.27 (5H, m)

Massスペクトル(EI/DI)  $m/z$ :229 ( $M^+$ )、193、185製造例 14

6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2'-チオオキ  
ソ-スピロ[4H-1-ベンゾピラン-4,4'-  
イミダゾリジン]-5'-オンの製造

参考例2に記載の方法により得られた4-クロ  
ロ-6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-1-  
ベンゾピラン-4-カルボキサミド10.0g(0.044  
モル)と、チオシアン酸カリウム13.4g(0.14  
モル)と、酢酸150mlとの混合物を2.5時間還  
流した後、溶媒を留去した。得たる残渣に酢酸エ

チル及び水を添加して酢酸エチル抽出した。有機  
層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶  
媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフ(展開溶媒:エーテル/n-ヘキ  
サン=1/1)により精製し、溶出液を留去して  
得られる残渣をエーテル/n-ヘキサンから再結  
晶させれば、所望の化合物9.3g(収率83.7%)  
が得られる。

融点 149~153℃

IRスペクトル( $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3450、1745NMRスペクトル( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.13-2.52 (2H, m)

4.10-4.83 (2H, m)

6.56-7.17 (3H, m)

8.33 (1H, 幅広)

9.60 (1H, 幅広)

Massスペクトル(EI/DI)  $m/z$ :252 ( $M^+$ )、193、165製剤例 1

下記諸成分を配合し、常法により打錠して経口

投与用錠剤1000錠を調製した(1錠当たり活性成  
分50mgを含有)。

成 分	配合量(g)
活性成分(製造例2)	50
クエン酸ナトリウム	25
アルギニン	10
ポリビニルピロリドン	10
ステアリン酸マグネシウム	5

製剤例 2~5

製剤例1と同様にして、但し活性成分として製  
造例1、3、5及び8により得た化合物を用いて  
各々1錠当たり50mgの活性成分を有する錠剤1000  
錠をそれぞれ調製した。

薬効薬理試験例1(アルドース還元酵素阻害作用)

Kador等の方法[P.F.Kador及びN.E.Sharples  
"Biophys. Chem."第8巻第81頁(1978年)]  
に準拠して、本発明による化合物のアルドース還  
元酵素阻害活性を測定した結果は下記表1に示さ  
れる通りであり、本発明による化合物の阻害活性  
は極めて高いことが判明した。

尚、表1中において、「 $\text{IC}_{50}$ 」とはアルドース  
還元酵素の50%阻害濃度を意味している。

表 1

本発明化合物 (製造例)	阻 害 活 性 (%)				$\text{IC}_{50}$ (M)
	$10^{-8}\text{M}$	$10^{-7}\text{M}$	$10^{-6}\text{M}$	$10^{-5}\text{M}$	
1		9	47	77	$6 \times 10^{-6}$
2		15	85	93	$4 \times 10^{-7}$
3		26	78	71	$5 \times 10^{-7}$
5		10	29	61	$5 \times 10^{-6}$
8	14	65	81	81	$7 \times 10^{-8}$

薬効薬理試験例<sup>2</sup> (ガラクトース負荷ラットの坐骨神経  
におけるガラクトール蓄積抑制作  
用)

体重50g前後のSD系雄性ラットを実験動物と  
し、30%ガラクトース含有粉末食の給餌下の本  
発明による化合物を1日1回10mg/kgの割合で  
強制的に経口投与した。ガラクトース食給餌9日  
目(化合物の最終投与から1日後)に坐骨神経を



適出してガラクトールの蓄積量を測定し、化合物無投与群におけるガラクトール蓄積量をコントロールとしてその抑制率を算出した。

結果は下記表2に示される通りであり、本発明による化合物は神経組織におけるガラクトールの蓄積を有効に抑制することが判明した。

表 2

本発明化合物 (製造例)	ガラクトール蓄積 抑制率(%)
1	36
2	85
3	31
5	70
8	26

特許出願人 株式会社三和化学研究所

代理人 弁理士 佐々木



第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号
C 07 D 495/10		7252-4C
513/10		7822-4C
//(C 07 D 495/10		
235:00		
335:00)		
(C 07 D 513/10		
277:00		
311:00)		
(C 07 D 513/10		
277:00		
335:00)		

手続補正書

昭和60年 6月10日

特許庁長官 志賀 学 殿

1. 事件の表示

昭和60年特許願第41234号

2. 発明の名称

新規なスピロ-3-ヘテロアソリジン化合物、その製法及びそれを有効成分とする糖尿病合併症の予防及び治療剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人  
名古屋市東区東外堀町35番地  
株式会社 三和化学研究所  
代表者 加藤 周

4. 代理人 〒105

東京都港区虎ノ門1丁目11番7号  
第2文成ビル 5階  
(6317) 弁理士 佐々木 功

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書第29頁下から第4行の「式 II 又は II-a」を『式 II-a 又は II-b』と補正する。  
(2) 第60頁第7行の「202~203」を『224~225』と補正する。  
(3) 第61頁第16行の「202~203」を『212~214』と補正する。



片式登  
審査

